

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULA CAROLINA DAMBROS GRANZOTTO

ANÁLISE DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS
METABÓLICOS NA OBESIDADE E PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA BY PASS EM Y-
ROUX

CURITIBA

2017

PAULA CAROLINA DAMBROS GRANZOTTO

ANÁLISE DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS
METABÓLICOS NA OBESIDADE E PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA BY PASS EM Y-
ROUX

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no
Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e
Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Gisah Amaral de Carvalho

Co-Orientadores: Prof. Dr Rodrigo Strobel

Prof. Dr Cleo Otaviano Mesa Junior

CURITIBA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELA AUTORA

G765 Granzotto, Paula Carolina Dambros
Função tireoidiana e correlação com parâmetros metabólicos
antes e após cirurgia bariátrica by pass em Y-Roux / Paula Carolina
Dambros Granzotto. – Curitiba, 2017.
47 f. il.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gisah Amaral de Carvalho
Coorientadores: Prof. Dr. Rodrigo Strobel; Prof. Dr. Otaviano
Mesa Junior

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

1. Função tireoidiana. 2. Obesidade. 3. Derivação gástrica.
I. Carvalho, Gisah Amaral de. II. Strobel, Rodrigo. III. Mesa Junior,
Otaviano. IV. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
V. Título.

NLMC: WK 200



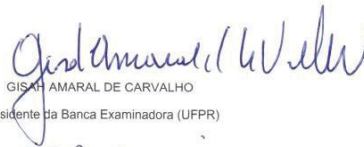
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PAULA CAROLINA DAMBROS GRANZOTTO** intitulada: **"ANALISE DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E CORRELAÇÃO COM PARAMETROS METABOLICOSNA OBESIDADE E PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA BY PASS EM Y-ROUX"**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

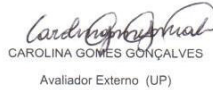
Curitiba, 11 de Agosto de 2017.



GISELA AMARAL DE CARVALHO
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



ROSANA BENTO RADOMINSKI
Avaliador Interno (UFPR)



CAROLINA GOMES GONÇALVES
Avaliador Externo (UP)

AGRADECIMENTOS

Todos nós precisamos de ajuda e sei que não poderia ter concluído essa pesquisa e a escrita dessa dissertação sem um grande incentivo, que vieram do meu namorado Lucas, da minha irmã Mariana, da minha orientadora Dra. Gisah Amaral de Carvalho, do meu co-orientador Dr Rodrigo Strobel e de amigos que estavam em uma jornada parecida.

Agradeço em especial:

À minha irmã, Mariana, por sempre apoiar minhas decisões e trajetórias profissionais.

Ao meu namorado, Lucas, por acreditar e incentivar todo o processo de pesquisa, pela compreensão, amor e paciência.

Aos meus pais pela base e pela torcida incondicional em cada etapa da minha vida.

A minha orientadora, Dra Gisah Amaral de Carvalho, pela oportunidade, pelo acompanhamento, orientação e confiança depositada durante todo o projeto.

Ao meu co-orientador Dr. Rodrigo Strobel, pelo interesse, suporte, pela disponibilidade de seus pacientes para a pesquisa, por ajudar e facilitar o processo de coleta de dados.

Aos professores do SEMPR, em especial ao Dr. Cléo Otaviano Mesa Junior, pela colaboração e prontidão durante toda a pesquisa.

Aos funcionários do SEMPR pelo auxílio e disponibilidade.

A secretária do centro Gastrovida, Eline, pelo suporte e auxílio.

Aos colegas e professores da pós-graduação que aperfeiçoaram algumas idéias durante a pesquisa e serviram de exemplo para conclusão do trabalho.

RESUMO

Introdução: O TSH é um importante regulador do gasto energético total. A prevalência de hipotireoidismo subclínico (HSC) é aumentada em obesos e a incidência aumenta de acordo com a elevação do IMC. A redução de peso e o modelo cirúrgico da Derivação Gástrica em Y-Roux (DGYR) parecem diminuir significativamente os níveis de TSH. **Objetivo:** Avaliar a função tireoidiana nos pacientes obesos e após a perda de peso através da derivação gástrica em Y-Roux (DGYR). Correlacionar a função tireoidiana com o IMC e parâmetros metabólicos (glicêmicos, lipídicos e hepáticos) na obesidade e com a perda de peso prolongada. **Métodos:** Foram revisados retrospectivamente os prontuários de 215 pacientes obesos que foram submetidos a DGYR entre 2005-2012, com seguimento de pelo menos 2 anos. O estudo foi observacional e descritivo. Os dados foram coletados 0, 3, 6, 12, 24 meses após a cirurgia. Foram feitas análises de associação, correlação e variância. **Resultados:** A prevalência de HSC no pré-operatório foi de 9.3% e após 12 meses da DGYR 89,5% destes estavam com TSH < 4,5mUI/L. Não encontramos associação significativa entre o TSH e o IMC ($r=0.002$, $p = 0.971$). Houve melhora de todos os parâmetros metabólicos e o TSH teve queda significativa com a perda de peso induzida pela DGYR nos dois anos de seguimento. **Conclusão:** Existe um efeito normalizador do TSH após a perda de peso pela DGYR. Os pacientes com HSC apresentaram melhora e níveis de TSH < 4,5 mUI/L 12 meses após a cirurgia. Os pacientes obesos com HSC não devem ser tratados, e sim avaliados de maneira ampla a fim de excluir doença tireoidiana autoimune.

Palavras-Chave: Função Tireoidiana, Obesidade, Derivação Gástrica em Y-Roux.

ABSTRACT

Background/Aims: Thyroid-stimulating hormone (TSH) is an important regulator of total energy expenditure. A high rate of subclinical hypothyroidism (SH) is being reported in patients with obesity. Weight reduction after Roux-en-Y gastric bypass seems to decrease significantly TSH levels. The aim of this study is to analyse thyroid function in obese patients before and after the LRYGBP, and to correlate with BMI and metabolic parameters (glycemic, lipid and hepatic). Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 215 obese patients who underwent DGYR between 2005 and 2012, with a follow-up of at least 2 years. The study was observational and descriptive. Data were collected 0, 3, 6, 12, 24 months after surgery. Association, correlation and variance analyzes were performed. Results: The prevalence of non-preoperative SH was 9.3% and after 12 months of the LRYGBP, 89.5% of those with TSH <4.5mUI / L. We did not find a significant association between TSH and BMI ($r = 0.002$, $p = 0.971$). There was improvement of all the metabolic parameters and the TSH had a significant decrease with the weight loss induced by LRYGBP in the two years of follow-up. Conclusion: There is a normalizing effect of TSH after weight loss by LRYGBP. Patients with SH had improvement and TSH levels <4.5 mIU / L 12 months after surgery. Obese patients with SH should not be treated, but should be exclude autoimmune thyroid disease and / or glandular parenchyma disease.

Keywords: Thyroid function, Obesity, Bariatric surgery, Roux-en-Y Gastric bypass, Weight loss

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - AMOSTRA DOS PRONTUÁRIOS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS E A DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA NOS TEMPOS AVALIADOS -----	22
GRÁFICO 1 - DIAGRAMA DE DISPERSÃO DO IMC PRÉ-OPERATÓRIO E O TSH PRÉ OPERATÓRIO -----	26
GRÁFICO 2- EVOLUÇÃO DO IMC E TSH (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) COM BASE EM 118 PACIENTES COM DADOS DE IMC E TSH EM TODOS OS MESES -----	28
GRÁFICO 3 - COMPORTAMENTO DO TSH SÉRICO DURANTE O ESTUDO: PRÉ E PÓS OPERATÓRIO EM 24 MESES -----	29
GRÁFICO 4- EVOLUÇÃO DO IMC E T4L (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) APÓS A PERDA DE PESO COM A DGYR -----	31
GRÁFICO 5- EVOLUÇÃO DO IMC E T3T (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) APÓS A PERDA DE PESO COM A DGYR -----	31
GRÁFICO 6- EVOLUÇÃO DO IMC E T4T (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) APÓS A PERDA DE PESO COM A DGYR -----	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO -----	20
TABELA 2- CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA ANTES DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-ROUX -----	24
TABELA3- PREVALÊNCIA DE DESORDENS ENDOCRINO- METABÓLICAS EM PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA -----	25
TABELA 4 – ANÁLISE IMC PRÉ-CIRURGIA VS TSH PRÉ CIRURGIA RESTRITO A PACIENTES COM IDADE \leq 50 ANOS, NÃO FUMANTES E QUE NÃO USAVAM HIPOGLICEMIANTES -----	26
TABELA 5- ANÁLISE TSH PRÉ CIRURGIA VS NIVEIS DE INSULINA PRÉ CIRURGIA -----	27
TABELA 6 - ANÁLISE TSH PRÉ CIRURGIA VS PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA -----	27
TABELA 7- COMPARAÇÃO PARÂMETROS CLINICO-METABÓLICOS DOS PACIENTES OBESOS, ANTES DA CIRURGIA BARIÁTRICA, COM TSH NORMAL VS. HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO -----	28
TABELA 8 - IMPACTO DA PERDA DE PESO INDUZIDA CIRURGICAMENTE NOS PARÂMETRO METABÓLICOS E ENDÓCRINOS EM PACIENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA 6,12,24 MESES APOS A DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-ROUX -----	33

LISTA DE ABREVIATURAS

DGYR -	Derivação Gástrica em Y-Roux
DBP-	Derivação Biliopancreática
BGVL-	Banda Gástrica Ajustável por laparoscopia
GV-	Gastrectomia Vertical
IMC -	Índice de Massa Corpórea
HSC -	Hipotireoidismo Subclínico
SBCBM-	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
TSH-	Hormônio Tireoestimulante
TRH-	Hormônio liberador da tireotrofina
T3 -	Triiodotironina
T3L-	Triiodotironina livre
T3T-	Triiodotironina total
T4-	Tetraiodotironina
T4L -	Tetraiodotironina livre
T4T-	Tetraiodotironina total
LT4-	Levotiroxina sódica
ANTI-TPO -	Anticorpo anti-tireoperoxidase
ANTI-TG-	Anticorpo antitireoglobulina
TRAB-	Anticorpo anti-receptor TSH
TR α -	Receptor α do hormônio tireoidiano
TR β -	Receptor β do hormônio tireoidiano
SNC-	Sistema Nervoso Central
SNS-	Sistema Nervoso Simpático
D2-	Deiodinase tipo 2
D3-	Deiodinase tipo 3
ARC-	Núcleo Arqueado
PVN-	Núcleo para-ventricular
NPY-	Neuropeptídeo Y
AgRP-	Peptídeo relacionado Agouti
MC4R-	Receptor 4 da melanocortina
HAS-	Hipertensão Arterial Sistêmica

DM2-	Diabetes Mellitus tipo 2
SM-	Síndrome Metabólica
CA-	Circunferência abdominal
PPEP-	Porcentagem perda do excesso de peso
GJ-	Glicemia jejum
HbA1C-	Hemoglobina glicada
INS-	Insulina
CT-	Colesterol Total
HDL-C	HDL colesterol
LDL-C	LDL colesterol
TG-	Triglicerídeos
TGO-	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
IDF-	International Diabetes Federation
OMS-	Organização Mundial da Saúde
HC-	Hospital de Clínicas
UFPR-	Universidade Federal do Paraná
N-	Número
vs-	Versus

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 INFLUÊNCIA DO TSH NOS PROCESSOS DE GANHO E PERDA DE PESO	13
2.2 RELAÇÃO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE E TECIDO ADIPOSEO	15
2.3 RELAÇÃO FUNÇÃO TIREOIDIANA COM SÍNDROME METABOLICA	16
2.4 INFLUÊNCIA DA MUDANÇA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL ATRAVÉS DA PERDA DE PESO VIGOROSA E SUAS RESPOSTAS NA FUNÇÃO TIREOIDIANA	16
2.5 REPOSIÇÃO DE T4 E T3 EM SITUAÇÕES ESPECIAIS	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS	18
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	18
4 PACIENTES E MÉTODOS	19
4.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA	19
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA	19
4.3 METODOLOGIA	20
4.4 ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS	22
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
6 RESULTADOS	23
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E METABÓLICAS DOS PACIENTES ANTES DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-ROUX	23
6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE TSH E O IMC PRÉ- CIRURGIA	25
6.3 STATUS PRÉ-OPERATÓRIO: VARIÁVEIS FUNÇÃO TIREOIDIANA	27
6.4 STATUS PÓS-OPERATÓRIO: FOLLOW UP VARIÁVEIS FUNÇÃO TIREOIDIANA	28
6.5 STATUS PÓS- CIRÚRGICO: FOLLOW UP E VARIÁVEIS METABÓLICAS	32
6.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIMINUIÇÃO DO TSH APÓS A CIRURGIA E OUTROS PARÂMETROS METABÓLICOS	33
7 DISCUSSÃO	34
8 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICE	50

1 INTRODUÇÃO

A obesidade está associada a um maior risco de diabetes, dislipidemia, doenças renais, doenças cardiovasculares, todas as causas de mortalidade e câncer (PONTIKIDES, 2007).

Dados do Vigitel 2016 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, indicam que 53.8% da população brasileira está acima do peso, 18.1% das mulheres e 19.6% dos homens estão obesos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM, 2016) o número de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil aumentou 7.5% em 2016 quando comparado a 2015. Aproximadamente 100.512 pessoas fizeram cirurgia bariátrica em 2016, este contingente de pacientes operados mostra a importância de pesquisar esse grupo de risco, ainda com várias questões a serem respondidas.

Nos últimos anos, vários estudos clínicos têm avaliado alterações hormonais associadas à obesidade. A obesidade central, especialmente, está associada a várias anormalidades endocrinológicas, dentre elas, disfunções tireoidianas (BIONDI, 2010). Mudanças na função tireoidiana em pacientes obesos já foram relatadas, porém com resultados variáveis entre os diferentes estudos (GOLDEN, 2009; KNUDSEN, 2005).

O TSH é o primeiro mecanismo regulatório do gasto energético total, particularmente por estimular o gasto energético de repouso e modular termogênese adaptativa e metabolismo muscular (AGNIHOTRI, 2014). Sabe-se que o T3 regula o metabolismo energético e termogênese e exerce um papel importante na glicose, lipídios, ingestão alimentar e na oxidação ácidos graxos (REINEHR, 2010).

O termo hipotireoidismo subclínico (HSC) aplica-se a níveis aumentados de TSH com níveis séricos normais de hormônios tireoidianos. A prevalência do HSC é aumentada em pacientes com obesidade. Estima-se que esteja presente em 14% dos obesos com IMC entre 30-40kg/m² e aumente para 25% nos pacientes com IMC maior que 40kg/m² (TOVAR, 2014; MORAES, M. de, 2005).

A presença de disfunção tireoidiana autoimune em obesos foi encontrada em 12,4% das crianças e entre 10 a 60% nos adultos. Esta discrepância pode ser

devido a fatores como sexo, idade, menopausa, tabagismo, fatores ambientais, consumo de iodo na dieta e graus diferentes de obesidade (BIONDI, 2010). MARZULLO *et al.* encontrou uma associação entre leptina e autoimunidade nos pacientes com obesidade severa (IMC > 40kg/m²), os níveis séricos de leptina eram mais altos nos pacientes obesos com doença autoimune tireoidiana em relação aos pacientes com anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) negativo. E a prevalência de doença autoimune tireoidiana foi maior em pacientes com níveis de leptina maiores que 33.8µg/L (MARZULLO,2010).

Conhecer a prevalência de hipotireoidismo subclínico na população obesa que será submetida à cirurgia bariátrica e como a função tireoidiana se modifica após a perda de peso é fundamental para definir quais pacientes precisam ser tratados com hormônio tireoidiano e quais os que poderão ser observados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INFLUÊNCIA DO TSH NOS PROCESSOS DE GANHO E PERDA DE PESO

Os hormônios tireoidianos são importantes reguladores do metabolismo energético (BJERGVED, 2014). O 3,5,3',5'-l-tetraiodotironina (T4) é o produto secretado em maior quantidade pela glândula tireóide e é o precursor da forma ativa do hormônio, o 3,5,3'-l-tri-iodotironina (T3), originado da 5'-deiodização do T4 nos tecidos periféricos. A produção do hormônio tireoidiano é controlada pelo hormônio tireoestimulante (TSH), que é secretado pela adeno-hipófise. O T3 e T4 agem diretamente na hipófise e hipotálamo regulando a produção de TSH através do clássico mecanismo de feedback negativo (SANTINI,2014).

O peso corporal é regulado através do ajuste fino entre quantidade de calorias ingeridas e o gasto energético; em repouso e associado a exercícios físicos voluntários. Em humanos o T3 tem um papel importante na regulação da temperatura corporal e é responsável por aproximadamente 30% do gasto energético em repouso. A indução da atividade termogênica do T3 é exercida através do receptor α do hormônio tireoidiano (TR α), enquanto o receptor β (TR β) é responsável pela regulação do metabolismo do colesterol (SILVA, 2006)

Em relação ao tecido adiposo, o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide atua no metabolismo energético e termogênese regulando: 1) transcrição de fatores

envolvidos na adipogênese do tecido branco e do tecido marrom; 2) genes envolvidos no metabolismo lipídico (lipogênese e lipólise) e oxidação; 3) genes reguladores da termogênese no tecido marrom (OBREGON, 2008). As isoformas TR α 1, TR α 2 e TR β são expressas no tecido adiposo branco e marrom. No tecido adiposo branco, o T3 afeta a atividade lipolítica (SANTINI,2014) e no tecido marrom o T3 está aumentado durante exposição ao frio, para promover geração de calor (SILVA, 2006).

O exato mecanismo envolvido nas variações dos níveis de hormônio tireoidiano e sua ação no gasto energético são parcialmente conhecidos e complexos. Níveis de TSH normais ou ligeiramente reduzidos são encontrados em períodos curtos de jejum, como também em estados crônicos de privação calórica como na anorexia nervosa (WARREN,2011). Nestes casos a expressão do TRH (hormônio liberador da tireotrofina) no Núcleo Para-ventricular (PVN) é suprimida e a produção de TSH cai, seguida de uma queda nos níveis de T4 e T3 (CHIKUNGUWO, 2000).

O envolvimento dos hormônios tireoidianos na regulação do metabolismo energético é percebido na associação de alterações nos níveis de T3 com adaptações do total de energia gasta, taxa metabólica basal e energia gasta durante o sono. Uma redução na atividade tireoidiana promove diminuição do consumo de oxigênio, lentificação do metabolismo celular e preservação dos estoques de energia (FREAKE,1995). Na perda de peso convencional, o T3 plasmático caiu em conjunto com o gasto energético medido nas 24 horas por calorimetria (AGNIHOTRI,2014).

Por outro lado, na obesidade mórbida nota-se o TSH ligeiramente aumentado e frações livres de hormônio tireoidiano normais (LAUBERG,2012). Existem relatos de estudos populacionais mostrando uma associação positiva entre o TSH e o IMC. Exemplos disso, os estudos coorte NHANES 2003-2004 e DanThyr 1997-1998 (LAURBERG, 2006). Este último, foi uma coorte de 4649 participantes saudáveis – excluídas disfunções tireoidianas em tratamento ou recém diagnosticadas – composta de mulheres entre 18-65 anos e homens de 60-65 anos, mostrou que pequenas diferenças nos níveis de TSH, mesmo dentro do valor de referência, estão associados a diferenças no IMC. No grupo com TSH >

3.6 mU/l, o odds ratio para obesidade (IMC > 30kg/m²) foi 2.1 comparado com o grupo com TSH entre 1-1.99mU/l (LAURBERG 2006, LAURBERG, 2012).

Estes estudos trouxeram questões: a mudança na massa corpórea é secundária a alteração do TSH ou o aumento do TSH é causado pela obesidade? (LAURBERG, 2012; ROTONDI, 2010)

2.2 RELAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE E TECIDO ADIPOSEO

A leptina é conhecida por atuar inibindo o apetite e estimulando gasto energético. Os receptores de leptina são expressos primariamente no SNC (sistema nervoso central), mas também em órgãos periféricos como pulmões, pâncreas, células do sistema hematopoiético e imune. Sua principal ação é no núcleo arqueado (ARC), no hipotálamo; mas foram encontrados receptores também em hipófise e nos neurônios secretores de TRH no núcleo paraventricular (NILLNI,2010).

Sabe-se que o jejum é caracterizado por diminuição nos níveis de leptina circulante devido à redução na massa gorda e uma série de adaptações neuroendócrinas cujo objetivo é a conservação de energia. Em indivíduos magros saudáveis, os ritmos circadianos do TSH e da leptina são sobrepostos, e a administração subcutânea de leptina atenua a queda da secreção do TSH induzida pelo jejum prolongado (ROSENBAUM,2005).

Acredita-se, portanto, que a redução sérica nos níveis de leptina, é capaz de gerar um sinal periférico que atue inibindo diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Possivelmente essa inibição da secreção e expressão do TRH no hipotálamo seja uma resposta ancestral com o objetivo de economizar energia em períodos de escassez de alimentos. (IACOBELLIS, 2005)

Uma série de estudos tem investigado a relação entre disfunção tireoidiana e níveis de leptina circulante, com resultados conflitantes tanto em condições basais como após a correção da disfunção tireoidiana. (SANTINI,2010) Os dados que apoiam a ação do T3 ou T4 na regulação da leptina, também são modestos.

2.3 RELAÇÃO FUNÇÃO TIREOIDIANA COM SÍNDROME METABOLICA

O aumento da concentração de hormônio tireoidiano (TSH) poderia apontar para uma resistência hormonal, similar a resistência insulínica na obesidade. Esta teoria tem como base o fato dos receptores T3 estarem diminuídos na obesidade e o *feedback* negativo entre o TSH e os hormônios tireoidianos periféricos (T3 e T4) estar diminuído, também. Provendo aumento de TSH, T3, T4 na obesidade. Os pacientes com níveis mais altos de TSH apresentaram concentrações mais elevadas de T3 (REINEHR, 2002).

Apesar da interligação fisiopatológica entre a síndrome metabólica e o hipotireoidismo subclínico, em relação ao metabolismo dos lipídios, da glicose, pressão arterial e disfunção cardiovascular, não há, em estudos recentes, associação positiva entre estas duas entidades clínicas (WANG, 2012). Quando analisado marcadores como proteína C reativa, também não houve associação (MIRANDA, 2016). Um estudo mostrou associação significativa entre níveis normais baixos de T4L com aumento de insulino resistência (ROOS,2007).

2.4 INFLUÊNCIA DA MUDANÇA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL ATRAVÉS DA PERDA DE PESO VIGOROSA E SUAS RESPOSTAS NA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Existe uma complexa interação entre os hormônios tireoidianos e o tecido adiposo, na qual o TSH e os hormônios tireoidianos participam da diferenciação do adipócito e regulação da lipólise, enquanto várias adipocinas interagem com o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (LAURBERG, 2006).

Reinehr T. *et al* avaliaram o TSH de um grupo de crianças obesas por 1 ano, antes e após a perda de peso através de mudança comportamental, exercícios físicos e dieta normo-calórica. Apesar da diminuição significativa de 0.5 pontos no IMC, está alteração não foi significativa para modificar os níveis de TSH. Agnihothi VR *et al*. estudaram 31 adultos obesos durante 1 ano, com dieta hipocalórica 500-1000kcal/dia e 150 minutos/semana de exercícios físicos de moderada intensidade, visando perda de 5-10% do peso. Não encontraram redução significativa do TSH durante este período, mesmo com queda moderada na massa gorda e do peso corporal.

Em relação aos procedimentos cirúrgicos existentes, que focam na perda de peso, como: DRGYR, Banda Gástrica Ajustável por Laparoscopia (BGVL), Gastrectomia Vertical (GV) e a DBP, notam-se diferentes mudanças na função tireoidiana.

Na Banda Gástrica, assim como em dietas de baixa caloria e jejum prolongado, o TSH tende a permanecer estável, provavelmente por diminuição da atividade das deiodinases D1 e D2, que convertem T4 em T3. Essa menor atividade enzimática, aumenta o T4L e diminui o T3L. A não resposta do TSH ao T3L em queda acredita-se ser por uma atividade aumentada de D2 a nível hipotalâmico (DALL'ASTA, 2010).

Na Gastrectomia Vertical, o TSH tende a cair com a perda de peso e o T4L permanecer estável. Em recente publicação, os níveis de grelina tiveram correlação significativa com os níveis de TSH. Neste caso a exclusão do fundo gástrico diferenciaria os resultados da GSL, da Banda Gástrica, por exemplo (ABU-GHANWM, 2014).

Na DGYR, existe uma rápida melhora da sensibilidade à insulina associada a mudanças no T3T, leptina e adiponectina. A queda da insulina sérica basal e da leptina com a perda de peso, promovem uma diminuição da atividade do SNS, diminuindo a taxa metabólica basal. O TSH e o T3, diminuem após a perda de peso induzida pela DGYR (SARI,2009).

2.5 REPOSIÇÃO DE T4 E T3 EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Dados experimentais apontam um papel importante do hormônio tireoidiano e das deiodinases na regulação do apetite (SANTINI,2014).

Em mamíferos, a administração periférica de T3 tem efeito catabólico e como resultado diminuição de peso corporal. Entretanto, quando o hormônio tireoidiano é injetado no hipotálamo, o resultado é anabólico, aumentando apetite e favorecendo ganho de peso. Em ratos, o aumento rápido da atividade D2 (deiodinases tipo 2) na glia e da produção local de T3 no ARC, promovem proliferação mitocondrial e estimulam os neurônios orexigênicos NPY/AgRP (Neuropeptídeo Y e a Peptídeo relacionado - Agouti) (COPPOLA,2007). Além disso, o T3 exerce *feedback* negativo na expressão hipotalâmica do receptor 4 da

melanocortina (MC4R) – importante mediador dos efeitos anoréticos da leptina. Mudanças na atividade hipotalâmica das deiodinases (D2 e D3) e da disponibilidade local de T3 parecem ser os maiores reguladores sazonais da mudança de peso corporal nos mamíferos hibernando.

Existe uma grande especulação se a reposição de hormônio tireoidiano em alguns grupos de risco seria benéfica. Sabe-se que nos doentes críticos e nos obesos em processo de perda de peso através de privação calórica podem ocorrer quedas reversíveis nos níveis de T3 e em alguns casos de T4 não atribuíveis a doenças primárias hipotalâmicas, pituitárias ou tireoidianas (KAPTEIN, 2009).

Em uma revisão sistemática, Kaptein *et al.* avaliaram 14 estudos randomizados ou prospectivos observacionais, considerados bons, em que obesos eutireoidianos em dieta de baixa caloria (<1000 kcal/d) eram submetidos as doses variadas de T3 ou T4, por 24 horas ou mais, versus placebo. Concluiu-se que a terapia com T3 ou T4, mesmo em doses fisiológicas, pode desencadear hipertireoidismo subclínico, portanto devendo ser desencorajada em pacientes obesos eutireoidianos. Em relação a perda de peso, esta variou entre os estudos e não se correlacionou com dose ou duração de administração de T3 ou T4, assim como extensão ou duração da privação calórica. Sugerem-se mais estudos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Os objetivos principais foram:

1. Avaliar a prevalência do hipotireoidismo subclínico em pacientes com obesidade mórbida e se há melhora após a redução do peso pela cirurgia bariátrica (DGYR)
2. Avaliar a correlação entre a obesidade (através do IMC) e a função tireoidiana no pré-operatório, em pacientes obesos submetidos à DGYR.
3. Avaliar o comportamento do TSH com a perda de peso consistente e significativa nos pacientes submetidos à DGYR.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário foi:

1. Correlacionar os níveis de TSH com parâmetros metabólicos (glicêmicos, lipídicos e hepáticos) no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

O presente estudo é retrospectivo, observacional e descritivo. A amostra não teve grupo controle.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada no Centro de Cirurgia Bariátrica do Hospital Nossa Senhora das Graças, denominado “Gastrovida”, situado na cidade de Curitiba –PR.

Foram analisados 215 prontuários médicos de pacientes com obesidade mórbida grau II e III, submetidos à Derivação Gástrica em Y de Roux (DGYR), de maneira eletiva, entre os anos de 2005-2012. Os pacientes deveriam atender os critérios de inclusão e exclusão, conforme TABELA 1.

Os critérios de inclusão dos pacientes da pesquisa foram: IMC > 35kg/m², idade entre 18 e 65 anos, ter realizado cirurgia bariátrica – DGYR, ter seguimento clínico entre 1 e 2 anos e avaliações periódicas da função tireoidiana (TSH) pré e pós operatórias.

Os critérios de exclusão dos pacientes da pesquisa foram: hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina sódica, doença tireoidiana previamente diagnosticada, uso de medicamentos que interferem na função tireoidiana como: amiodarona, lítio e anticonvulsivantes, portadores de diabetes mellitus tipo 1, prontuários incompletos ou pacientes sem seguimento.

TABELA 1- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão
IMC > 35 kg/m ²	Diagnóstico de Hipotireoidismo
Idade entre 18 e 65 anos	Uso de Levotiroxina Sódica (LT4)
Ter sido submetido a DGYR	Diabetes Mellitus tipo 1
Seguimento clínico entre 1 a 2 anos	Prontuários incompletos ou pacientes sem seguimento
Avaliações periódicas pré e pós cirúrgica dos níveis de TSH	Medicamentos em uso: amiodarona, lítio e anticonvulsivantes

FONTE: o autor (2017)

4.3 METODOLOGIA

A partir da validação dos critérios de inclusão e exclusão dos 300 prontuários, foram excluídos 85, restando 215 pacientes que foi a amostra estudada, Figura 1. Os dados de relevância clínica pesquisados foram os seguintes: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) ou pré-diabetes, medicamentos em uso para o diabetes como insulina ou hipoglicemiante oral, ser tabagista, ex-tabagista ou nunca ter fumado.

Com relação a função tireoidiana, o hipotireoidismo subclínico foi definido por elevação sérica do TSH ($\geq 4,5$ mUI/L e < 10 mUI/L) e níveis normais de T4L. Hipotireoidismo primário por níveis elevados de TSH $> 4,5$ mUI/L e níveis baixos de T3T e T4L. (SGARBI,2013).

A pesquisa dos anticorpos anti-TPO e antitireoglobulina (anti-TG) para definição de doença autoimune tireoidiana, não foi realizada por ser um estudo retrospectivo e no período estudado, estes exames não eram solicitados de rotina.

Para definição de síndrome metabólica foram utilizados os critérios do International Diabetes Federation (IDF) 2017 e I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica (IDF, 2017; BRANDÃO, 2005). Todos os pacientes apresentavam o critério obrigatório – obesidade visceral medida pela circunferência abdominal. O ponto de corte para circunferência

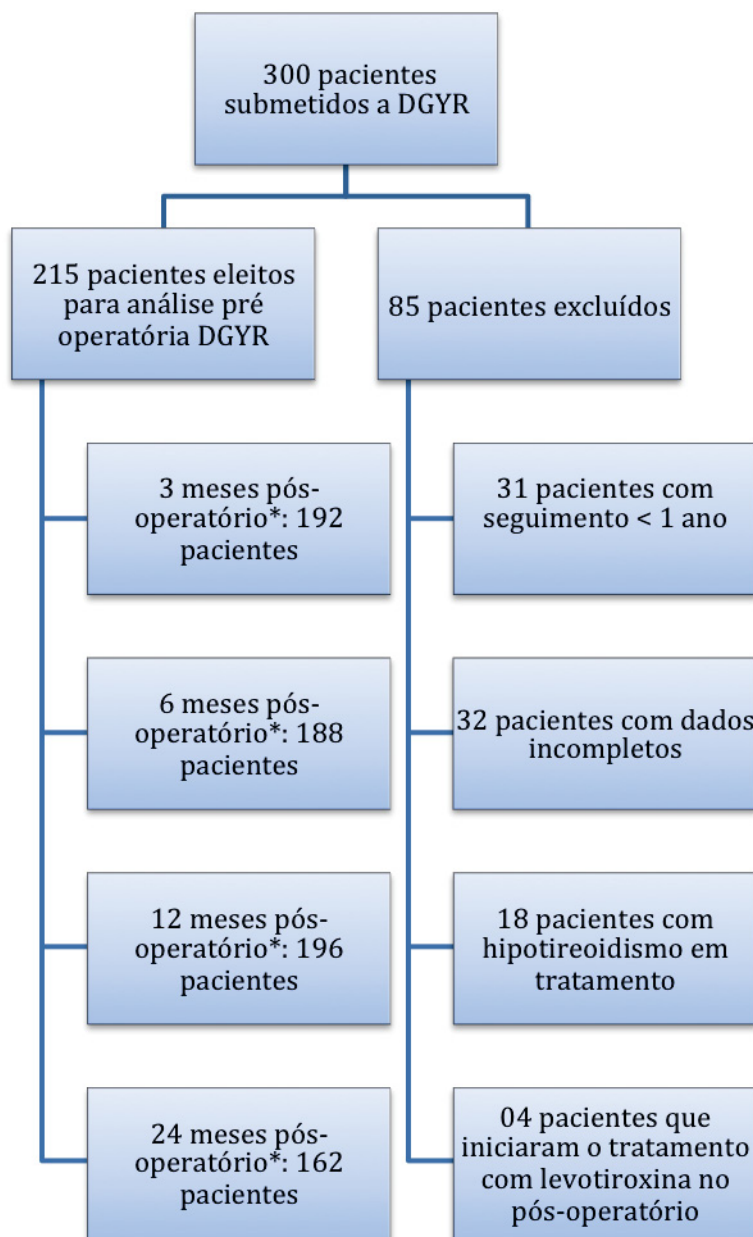
abdominal (CA) foi > 80 cm nas mulheres e > 90-94 cm nos homens. Os pacientes foram identificados como positivos para síndrome metabólica quando tinham circunferência abdominal aumentada mais de 2 critérios alterados:

1. Triglicérides \geq 150 mg/dl ou tratamento;
2. HDL baixo (< 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres);
3. Pressão arterial sistólica ou diastólica elevada (PAS \geq 130 ou PAD \geq 85 mmHg) ou tratamento com anti-hipertensivo;
4. Glicemia de jejum \geq 100 mg/dl ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus do tipo 2.

Os tempos selecionados para avaliação clínico e laboratorial foram pré-operatório (baseline), 3, 6, 12 e 24 meses após a cirurgia(DGYR). Em todos os tempos foram anotados dados os antropométricos (peso, IMC, CA), além dos seguintes exames, coletados em jejum: glicemia (G), insulina (INS), hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL-C), LDL colesterol (LDL-C), triglicérides (TG-C), transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), TSH, T4L, T4T e T3T.

Com o banco de dados finalizado, buscou-se avaliar a prevalência de disfunção tireoidiana nesta população, o comportamento do TSH com a perda de peso e a correlação do TSH com o IMC, parâmetros metabólicos e a presença ou não de SM antes da cirurgia.

FIGURA 1. AMOSTRA DOS PRONTUÁRIOS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS E A DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA NOS TEMPOS AVALIADOS



* Número de pacientes que tinham anotações do TSH no pré e no pós-operatório nos meses estudados.

4.4 ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

A indicação operatória foi de acordo com a Resolução no 2.131/15 do Conselho Federal de Medicina (NIH,1991). Os pacientes foram operados pela

técnica de DGYR com anel de contenção (bypass gástrico ou técnica de Fobi-Capella), por videolaparoscopia e todos pelo mesmo cirurgião.

Utilizou-se sonda de Fouchet nº 32 para calibragem do neo-estômago e realizou-se grampeamento da pequena curvatura gástrica, mantendo distância de aproximadamente 7 cm da junção esôfago-gástrica. O posicionamento do anel de contenção (anel de silicone) foi a 2 cm da gastroenteroanastomose. A alça biliopancreática foi de 70cm e a alimentar de 120cm. A gastroenteroanastomose foi realizada através da técnica antecólica e antegástrica, término-lateral, com disparo de grampeador e fechamento da brecha gastro-entérica manualmente. Em seguida, as brechas mesentéricas foram fechadas.

O estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). O Termo de Consentimento não foi aplicado por ser um estudo retrospectivo, e pelo difícil contato e localização destes pacientes. Os Kits utilizados para análise TSH, foram de terceira geração.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. Para avaliação da associação entre duas variáveis quantitativas foram estimados coeficientes de correlação de Spearman. A comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas foi feita usando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Mais de dois grupos foram comparados usando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

6 RESULTADOS

Considerando-se que houve perda de dados, os resultados foram obtidos a partir dos dados válidos (não perdidos).

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E METABÓLICAS DOS PACIENTES ANTES DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-ROUX

Foram incluídos no estudo 215 pacientes, 163 mulheres (75.8%) e 52 homens (24.2%), com idade média de 36.2 ± 9.7 anos, variando entre 20 e 63 anos, como demonstrado na Tabela 2. Comorbidades incluídas: DM2 em 24 (11.2%) pacientes, Pré-DM2 em 50 (23.3%), HAS em 149 (69.3%). A prevalência de SM foi de 55,3% (119 em 215 pacientes). (Tabela 3)

O peso inicial pré-operatório foi $111 \pm 18,2$ kg, o IMC era $40,2 \pm 4,3$ kg/m² e a CA era $117,8 \pm 12,3$ cm. Os valores médios das variáveis metabólicas no pré operatório eram: GJ $97,9 \pm 23,6$ mg/dL, INS $23,3 \pm 15,7$ µU/mL, CT $196,5 \pm 40,2$ mg/dL, HDL-C $47,9 \pm 12,3$ md/dL, LDL-C $118,8 \pm 37,3$ mg/dL, TG $154 \pm 83,1$ mg/dL, TGO $25,8 \pm 14,5$ U/L, TGP $34,1 \pm 26,1$ U/L.

Em relação as variáveis tireoidianas, os valores médios de TSH eram $2,54 \pm 1,29$ mU/L, de T4L $1,14 \pm 0,55$ ng/dL, de T4T $8,43 \pm 1,79$ mg/dL, de T3T $139,6 \pm 29$ ng/dL. (Tabela 4)

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA ANTES DA DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-ROUX

População do estudo	Tempo 0/ Pré-operatório (± DP)
Pacientes (n)	215
Sexo Feminino (%)	75.8%
Idade(anos)	36.2 ± 9.7
Fumantes (%)	8.8%
IMC(kg/m²)	40.2 ± 4.3
CA (cm)	117.8 ± 12.3
Glicemia Jejum (mg/dL)	97.9 ± 23.6
Insulina sérica (µU/mL)	23.3 ± 15.7
HbA1C (%)	5.76 ± 0.9
Pré-Diabetes (%)	23.3%
Hipertensão (%)	69.3%
Colesterol Total (mg/dL)	196.5 ± 40.2
Triglicerídeos (mg/dL)	154 ± 83.1
HDL-C (mg/dl)	47.9 ± 12.3
TSH (mU/L)	2.54 ± 1.29

Fonte: O autor (2017)

Legenda: N: número de pacientes, DP: desvio padrão, CA (circunferência abdominal); HDL-C (HDL colesterol)

TABELA 3. PREVALÊNCIA DE DESORDENS ENDOCRINO- METABÓLICAS EM PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

	N de pacientes com diagnóstico	N de pacientes avaliados	Prevalência (%)
Hipotireoidismo subclínico	20	215	9,3%
GJ \geq 100mg/Dl	74	215	34,5%
TG \geq 150 mg/dL	87	208	41,8%
HDL-C $<$ 40 mg/dL (H); $>$ 50 mg/dL (M)	107	201	53,2%
HAS	149	215	69,3%
DM2 TTO Insulina	7	214	3,3%
DM2 TTO Hipoglicemiante oral	14	215	6,5%
Síndrome Metabólica	119	215	55,3%

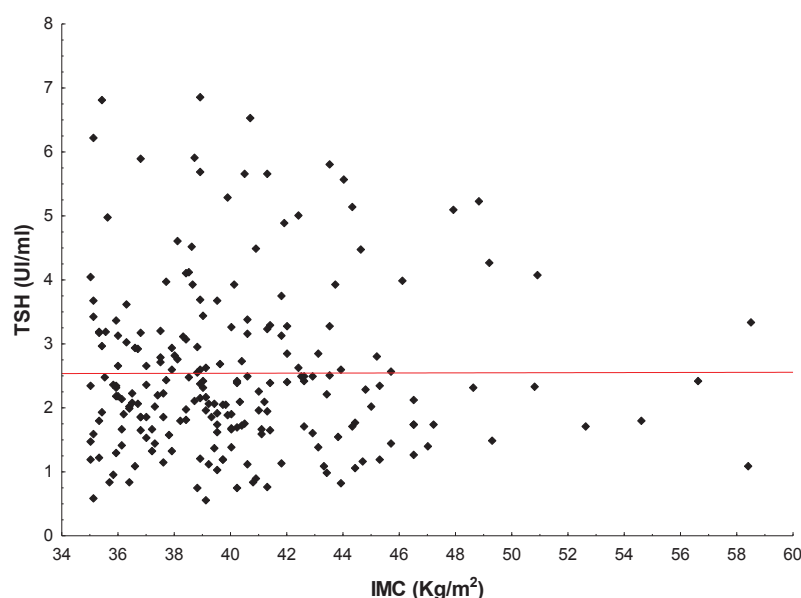
Fonte: O autor (2017)

Legenda: N = número, GJ= glicemia de jejum, TG= triglicerídeos, HDL-C = HDL colesterol, HAS= hipertensão arterial sistêmica, DM2 = diabetes mellitus tipo 2, TTO= tratamento

6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE TSH E O IMC PRÉ- CIRURGIA

Não houve correlação significativa entre o TSH e o IMC ($n= 215$, $r = 0.003$; $p=0.971$; Gráfico 1). Na tentativa de diminuir os fatores confundidores, excluímos os pacientes ex-tabagistas e tabagistas, pacientes que tomavam hipoglicemiante oral, e que tinham > 50 anos; e separamos os grupos em homens e mulheres. No grupo restrito as mulheres não encontramos correlação significativa ($n= 116$, $r= -0.10$; $p= 0.308$). No grupo restrito aos homens ocorreu semelhante conclusão ($n=32$, $r= -0.04$; $p=0.814$). (Tabela 4)

GRÁFICO 1. DIAGRAMA DE DISPERSÃO DO IMC PRÉ-OPERATÓRIO E O TSH PRÉ OPERATÓRIO (N=215, R= 0.003; p= 0.971)



Fonte: O autor (2017)

Legenda: TSH pré cirúrgico, IMC pré cirúrgico, r (coeficiente de correlação de Pearson), p valor (<0.05).

TABELA 4. ANÁLISE IMC PRÉ-CIRURGIA VS TSH PRÉ CIRURGIA RESTRITO A PACIENTES COM IDADE \leq 50 ANOS, NÃO FUMANTES E QUE NÃO USAVAM HIPOGLICEMIANTES

AMBOS OS SEXOS

Variáveis pré cirurgia	n	Coeficiente de correlação de Pearson	Valor de p
TSH PRÉ x IMC PRÉ	148	-0,07	0,384

RESTRITO A HOMENS

Variáveis pré cirurgia	n	Coeficiente de correlação de Pearson	Valor de p
TSH PRÉ x IMC PRÉ	32	-0,04	0,814

RESTRITO A MULHERES

Variáveis pré cirurgia	n	Coeficiente de correlação de Pearson	Valor de p
TSH PRÉ x IMC PRÉ	116	-0,10	0,308

Fonte: O autor (2017)

Legenda: TSH pré cirúrgico, IMC pré cirúrgico, coeficiente de correlação de Pearson= r , p valor significativo (<0.05).

Avaliamos, também, os pacientes com níveis de insulina pré > 24 $\mu\text{U/mL}$ e com critérios positivos para síndrome metabólica vs. o TSH. O TSH não apresentou diferença estatística neste grupo de risco, comportando-se de forma semelhante aos demais grupos. (Tabela 5 e 6)

TABELA 5. ANÁLISE TSH PRÉ CIRURGIA VS NIVEIS DE INSULINA PRÉ CIRURGIA

INSULINA PRÉ	TSH PRÉ						Valor de p*
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
≤ 24	129	2,49	2,13	0,59	6,82	1,28	
> 24	68	2,60	2,36	0,57	6,87	1,33	0,593

*Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$

TABELA 6. ANÁLISE TSH PRÉ CIRURGIA VS PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA

Síndrome metabólica	TSH PRÉ						Valor de p*
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
Não	96	2,51	2,17	0,59	6,87	1,38	
Sim	119	2,57	2,32	0,57	5,90	1,22	0,746

*Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2017)

6.3 STATUS PRÉ-OPERATÓRIO: VARIÁVEIS FUNÇÃO TIREOIDIANA

A prevalência de hipotireoidismo subclínico na amostra analisada foi 9.3% (20 pacientes de 215, antes da DGYR), 70% eram do sexo feminino ($n=14$), com idade ≤ 50 anos (95%, $n= 19$), IMC 40.6 ± 3.8 kg/m^2 e CA de $120.6 \pm 13,1$ cm. Em relação aos parâmetros metabólicos não houve diferença estatística comparado ao grupo com TSH normal ($< 4,5$ um/L), conforme tabela abaixo. (Tabela 7)

TABELA 7. COMPARAÇÃO PARÂMETROS CLÍNICO-METABÓLICOS DOS PACIENTES OBESOS, ANTES DA CIRURGIA BARIÁTRICA, COM TSH NORMAL VS. HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

Variáveis	TSH < 4.5 um/L(±DP)	N	TSH ≥ 4.5 um/L (±DP)	N	P Valor
Idade (anos)	36.2±9.8	195	35.5±8.7	20	0.750
PESO(kg)	110.3±18	195	117.5±19.4	20	0.091
CA(cm)	117.5±12.3	194	120.6±13.1	19	0.296
IMC(kg/m²)	40.2±4.3	195	40.6±3.8	20	0.720
GJ(mg/dL)	98.1±24.5	194	95.6±10.8	20	0.395
Ins(μIU/mL)	23.5±16.3	179	20.9±7.6	18	0.239
HBA1C (%)	5.8±10.4	116	5.6±7.3	12	0.508
CT(mg/dl)	196.4±40.7	191	197.5±36.1	20	0.914
HDL-C (mg/dl)	48.6±12.5	181	42±7.3	20	0.001
LDL-C (mg/dl)	118.5±38.3	161	121.6±28.5	19	0.736
TG-C (mg/dL)	154.4±84.7	188	151.8±68.7	20	0,896
TGO (U/L)	25.6±14.7	185	27.7±12.3	20	0.549
TGP (U/L)	33.5±25.9	185	39.4±28.1	20	0.339

*Teste t de Student para amostras pareadas, p<0,05.

Fonte: o autor

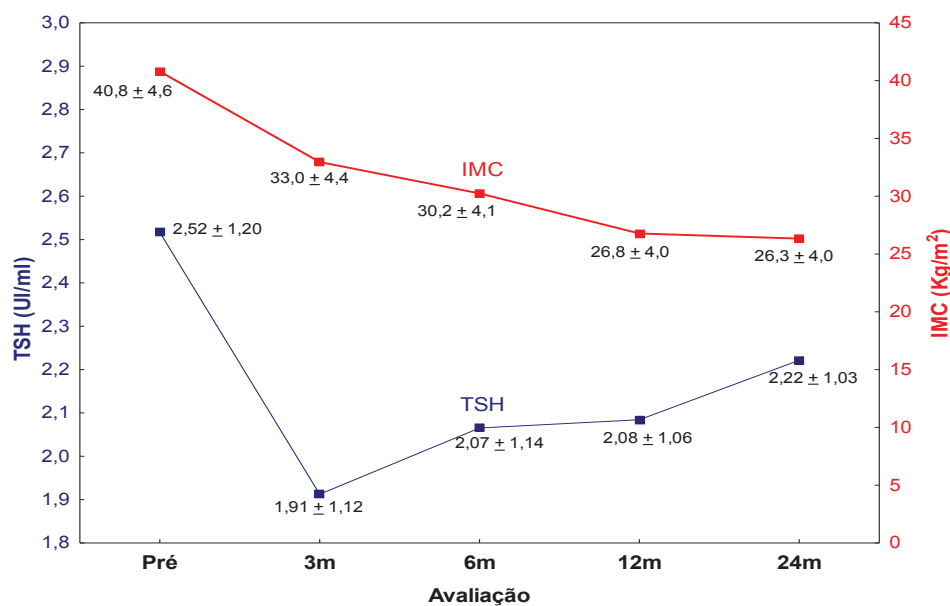
Legenda: n= número de pacientes, DP (desvio padrão ±), IMC (peso/altura²), Peso (quilos), CA: circunferência abdominal (centímetros), GJ: glicemia jejum (mg/dL), Ins: insulina (μIU/mL), HBA1C: hemoglobina glicada (porcentagem), CT: colesterol total (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), LDL colesterol (mg/dL), TG-C: triglicérideo colesterol (mg/dl), TGO: transaminase glutâmica oxalacética (U/L), TGP: transaminase glutâmica pirúvica (U/L).

6.4 STATUS PÓS-OPERATÓRIO: FOLLOW UP VARIÁVEIS FUNÇÃO TIREOIDIANA

No 3º mês pós operatório a prevalência de HSC diminuiu, era 9.3% foi para 3.1%, e assim sucessivamente nos demais períodos analisados (3.7% no 6º mês, 2,6% no 12º mês e 4.3% no 24º mês). O HSC foi corrigido em 89,5% dos pacientes com 12 meses após a DGYR.

Analisando o comportamento do TSH nos cinco períodos de coleta de dados (baseline, 3, 6, 12, 24 meses) houve uma diminuição significativa ($p < 0.001$): queda de 0.62 ± 1.13 mU/L no 3º mês, 0.55 ± 1.12 mU/L no 6º mês, 0.6 ± 1.26 mU/L no 12º mês e 0.4 ± 1.08 mU/L no 24º mês. (Gráfico 2)

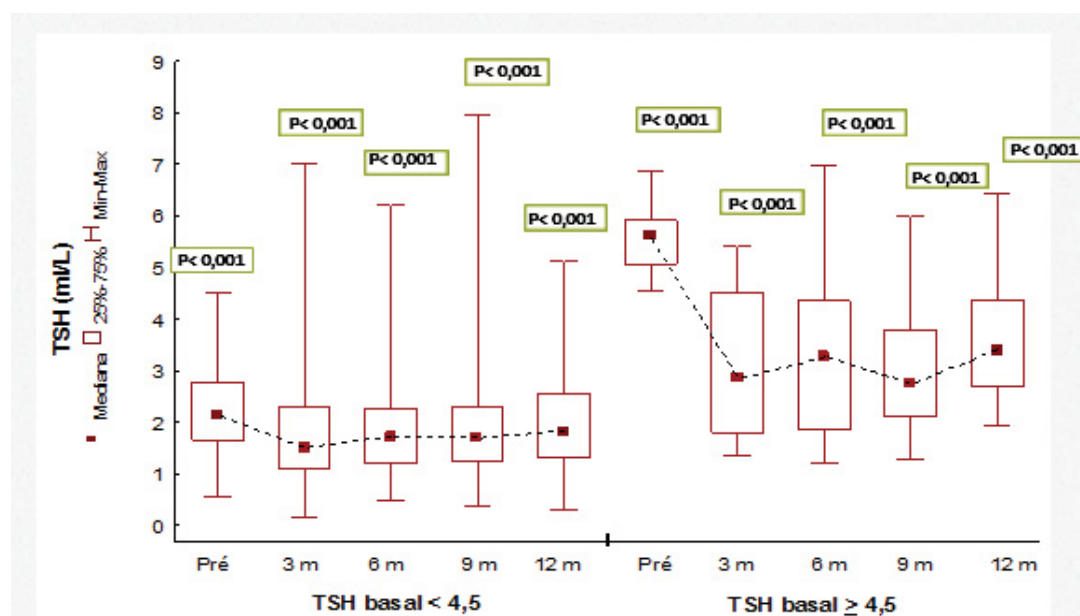
GRÁFICO 2. EVOLUÇÃO DO IMC E TSH (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) COM BASE EM 118 PACIENTES COM DADOS DE IMC E TSH EM TODOS OS MESES, APÓS A PERDA DE PESO ATRAVÉS DA DGYR



Fonte: O autor (2017)

Quando separamos os pacientes com $TSH < 4,5$ μ m/L e os pacientes com $TSH \geq 4,5$ mU/L, e analisamos o comportamento antes e durante o processo de perda de peso, pós-cirúrgico por 2 anos, nota-se que houve uma queda significativa nos dois grupos, porém mais expressiva no grupo com hipotireoidismo subclínico (Gráfico 3).

GRÁFICO 3. COMPORTAMENTO DO TSH SÉRICO DURANTE O ESTUDO: PRÉ E PÓS OPERATÓRIO EM 24 MESES

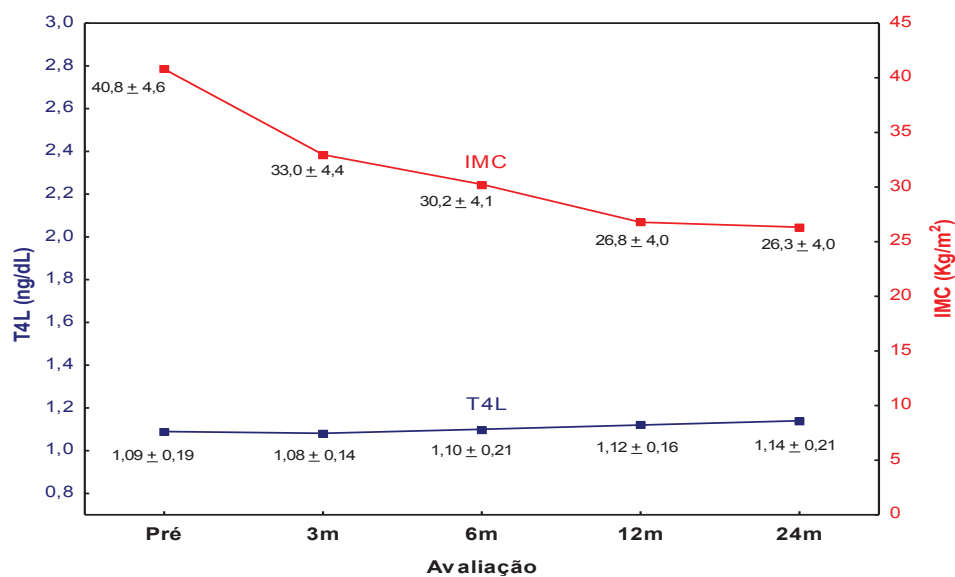


Fonte: O autor (2017)

Legenda: TSH basal, TSH 3 meses, TSH 6 meses, TSH 12 meses, TSH 24 meses- pós cirúrgico.

O T4L não teve variação significativa com a perda de peso, durante os quatro períodos estudados (3,6,12,24 meses), conforme Gráfico 4. O T3T teve queda significativa principalmente com 06 meses de cirurgia ($p < 0,001$), e o T4T apresentou queda, mas esta não foi significativa. (Gráfico 5 e 6).

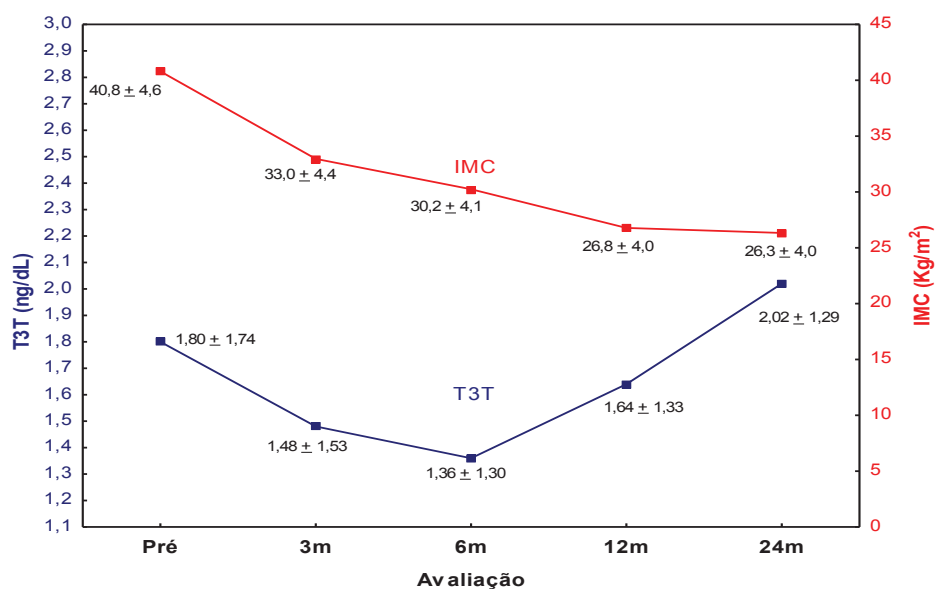
GRÁFICO 4. EVOLUÇÃO DO IMC E T4L (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) APÓS A PERDA DE PESO ATRAVÉS DA DGYR



Fonte: O autor (2017)

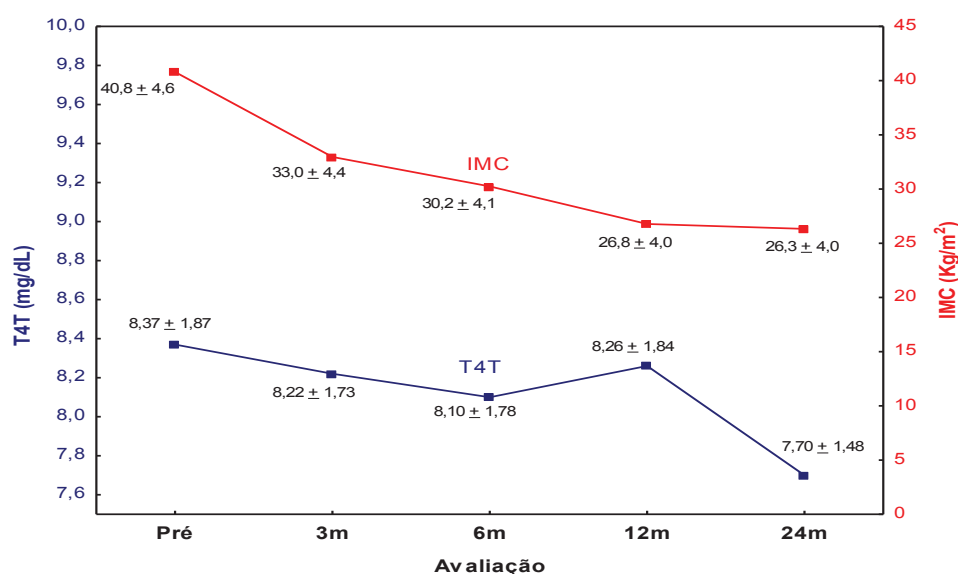
Legenda: DP (desvio padrão: \pm)

GRÁFICO 5. EVOLUÇÃO DO IMC E T3T (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) APÓS A PERDA DE PESO ATRAVÉS DA DGYR



Fonte: O autor (2017)

GRÁFICO 6. EVOLUÇÃO DO IMC E T4T (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) APÓS A PERDA DE PESO ATRAVÉS DA DGYR



Fonte: O autor (2017)

6.5 STATUS PÓS- CIRÚRGICO: FOLLOW UP E VARIÁVEIS METABÓLICAS

Considerando que entre o primeiro e o segundo ano não houve diferença significativa entre dados analisados, foram relatados os resultados de seguimento de 1 ano, período este, de maior impacto sobre as variáveis metabólicas.

Os pacientes apresentaram uma redução de peso com 6, 12, 24 meses conforme descrito: 29.8 \pm 7 kg, 38.2 \pm 8.9kg e 39.9 \pm 10.7 kg. E uma diminuição da CA em 1 ano de 32.4 \pm 8.1 cm. (Tabela 10).

Em relação ao perfil glicêmico, houve redução significativa ($p < 0.001$) de 14.6 \pm 22.6 mg/dL na GJ, queda de 0.6 pontos na HbA1C e diminuição de 17.3 \pm 12.2 μ IU/mL na insulina basal. (Tabela 10)

No perfil lipídico com 12 meses, houve queda significativa ($p < 0.001$) de 30.3 \pm 37.9 mg/dl no CT, 26.2 \pm 33.7 mg/dL no LDL-C, 66.6 \pm 73.3 mg/dL no TG. Houve aumento de 8.8 \pm 12.9 mg/dL no HDL-C.

TABELA 8. IMPACTO DA PERDA DE PESO INDUZIDA CIRURGICAMENTE NOS PARÂMETRO METABÓLICOS E ENDOCRINOLÓGICOS EM PACIENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA 0,6,12,24 MESES APOS A DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y-ROUX.

TEMPOS	T0(±DP)	N	T06(±DP)	N	T12 (±DP)	N	T24(±DP)	N	P valor (T0vs.T12)
IMC(kg/m ²)	40.2±4.3	215	29.6±3.8	209	26.4±3.7	210	25.9±3.7	194	<0,001
PESO(kg)	111±18.2	215	81.5±14.9	209	72.8±14.5	210	71.2±13.7	194	<0,001
CA(cm)	117.9±12.3	213	93±11.2	204	85.4±10.8	201	83.1±9.4	172	<0,001
PPEP(%)			63.8±12.5	208	81,8±16.1	210	84.3±17.1	194	-
GJ(mg/dL)	97.9±23.6	214	83±8.2	191	83.5±9.2	198	83.7±10	163	<0,001
Ins(μIU/mL)	23.7±15.7	197	6.4±3.3	131	6±2.9	136	6.1±3	123	<0,001
HBA1C (%)	5.76±0.9	128	5.3±0.5	107	5.2±0.5	111	5.3±0.5	86	<0,001
CT(mg/dl)	196.5±40.2	211	166.6±31	188	166.4±31.8	191	168.7±31.4	156	<0,001
HDL-C (mg/dl)	47.9±12.3	201	51.5±11.8	174	57.2±12.8	178	62.3±13.7	144	<0,001
TG-C (mg/dl)	154.2±83.1	208	98.3±40.7	170	87.9±40	178	83.9±37.8	153	<0,001
TGO (U/L)	25.8±14.5	205	20.8±8.3	176	21.3±9.5	188	23.4±13.4	146	<0,001
TGP (U/L)	34.1±26.1	205	22.5±12.6	175	23.6±17.6	188	23.1±12.5	145	<0,001
TSH (mU/L)	2.54±1.29	215	2.0±1.11	188	1.96±1.05	196	2.16±1.06	162	<0,001
T4L (ng/dl)	1.14±0.55	106	1.21±0.91	62	1.23±0.91	62	1.35±1.18	32	0,267
T4T (mg/dl)	8.43±1.79	78	8.1±1.78	47	8.26±1.84	43	7.7±1.48	24	0,085
T3T(ng/dl)	139.6±29	62	121.1±33.1	35	111±23.2	31	116.8±30.8	17	<0,001

*Teste t de Student para amostras pareadas, p<0,05: comparação entre o período 0 e 12 meses.

Fonte: o autor

Legenda: IMC (peso/altura²), Peso (quilos), CA: circunferência abdominal (centímetros), PPEP (porcentagem perda excesso de peso %), GJ: glicemia jejum (mg/dL), Ins: insulina (μIU/mL), HBA1C: hemoglobina glicada (porcentagem), CT: colesterol total (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), TG-C: triglicérideo colesterol (mg/dl), TGO: transaminase glutâmica oxalacética (U/L), TGP: transaminase glutâmica pirúvica (U/L), TSH (mU/L), T4L : T4 livre (ng/dL), T4T: T4 Total (μg/dL), T3T: T3 Total (ng/dL)

6.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIMINUIÇÃO DO TSH APÓS A CIRURGIA E OUTROS PARÂMETROS METABÓLICOS

Na análise de 6 meses, os resultados indicam uma correlação significativa, porém fraca, entre a diferença Δ TSH6 e as diferenças entre pré e 6 meses de CT (r =0.198; p= 0,008) e uma tendência a correlação significativa com as diferenças em TG (r=0.139; p= 0,076). Podemos afirmar, portanto, que com 6 meses após a cirurgia, quanto maior for a queda no TSH, maior a queda no CT.

Na análise de 24 meses foi encontrada uma correlação significativa, porém fraca, entre a diferença Δ TSH24 e a diferença entre pré e 24 meses da Insulina ($r=0.190$; $p= 0,036$). Concluímos com esse achado que com 24 meses após a cirurgia, quanto maior a queda no TSH, maior a queda na insulina.

Nos demais tempos e análises não houve correlação significativa entre as variáveis metabólicas pesquisadas (IMC, CA, GJ, Insulina, CT, LDL, HDL, TG, TGO e TGP) e as diferenças nos valores de TSH. Assim como entre as variações do TSH e DM, SM, idade, sexo e percentual de perda de excesso de peso.

7 DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou uma prevalência de HSC em 9,3% dos pacientes obesos mórbidos, com valores médios de IMC de 40,2 kg/m² e com uma faixa etária média de 36 anos, o que significa dizer que é uma prevalência que está aumentada em relação a população com a mesma faixa etária e IMC normal. Existem evidências na literatura de aumento na prevalência de HSC em pacientes com obesidade. Este achado é consistente com demais dados publicados em outros estudos como *Chikunguwo S. et al* 10.5% (9 em 86 pacientes obesos com IMC entre 30-67 kg/m²), *Ruiz-Tovar J. et al* 16.7% (10 em 60 pacientes obesos com IMC médio 50.6 kg/m²), *Moraes M. de et al* 25% (18 em 72 pacientes com IMC médio 53kg/m²), *Resta O. et al* 11.5% (9 em 78 pacientes, IMC entre 36-44kg/m²), *Marzullo P. et al* 6.06% (10 em 165 pacientes, IMC médio 42,9 kg/m²). (CHIKUNGUWO, 2007; MARZULLO, 2010; MORAES,2005; RESTA, 2004; TOVAR, 2014)

A prevalência de hipotireoidismo subclínico na população geral é em torno de 4 a 10%, sendo maior no sexo feminino e em idosos. Na região metropolitana de São Paulo, a prevalência de HSC em 1.085 indivíduos foi de 8% (SGARBI,2013). Nos Estados Unidos, a prevalência do HSC em adultos está entre 4 a 8,5%, e em mulheres com > 60 anos esses valores sobem para > 20%, sendo que 75% destes tem valores de TSH < 10 mU/L (SURKS,2017). Entre crianças e adolescentes de um estudo dinamarquês, o HSC esteve presente em 10.4% nos obesos vs 6.4% nos indivíduos magros. Na comparação homens e mulheres,

9,2% meninas obesas vs 7% meninas magras e 11.7% meninos obesos vs 5.4% nos meninos magros (DAHL, 2017).

Alguns estudos sugerem que a obesidade pode aumentar o risco de doenças autoimune da tireoide. *Marzullo P. et al* encontrou positividade dos auto-anticorpos tireoidianos (anti-TPO, anti-TG e TRAB) em 23.6% dos pacientes obesos (n= 39 de 165 com IMC 42.9 ± 8.1 kg/m²) vs. 12.7% dos pacientes magros (n=15 de 118 com IMC 22.5 ± 2.6 kg/m²), de seu estudo (MARZULLO, 2010). A prevalência de níveis de anti-TPO em uso estudo coorte populacional foi de 14% nas mulheres e 3% nos homens, sendo que na obesidade esse valor foi 11.4% (NHANES III, 2007; ROTONDI, 2008). Apesar de na amostra estudada, não termos a dosagem dos auto-anticorpos tireoidianos, *Rotondi, et. al* mostrou que na maioria dos casos, o TSH elevado na obesidade não é acompanhando de níveis aumentados de auto-anticorpos (ROTONDI, 2008).

O nível de TSH em pacientes obesos varia entre os estudos e é descrito como normal, aumentado ou baixo (REINEHR, 2010). *Jankovic et al.* comparou obesos mórbidos com um grupo controle (de pacientes com normopeso ou sobrepeso) e encontrou níveis de TSH significativamente mais elevados em 60% dos pacientes com obesidade mórbida (JANKOVIC,2012). Algumas hipóteses plausíveis em relação a essa associação são: 1) O TSH age estimulando diretamente a diferenciação do pré-adipócito, induzindo desta forma a adipogênese; 2) Em um estudo italiano (2010) realizado com pacientes com câncer diferenciado de tireoide em uso de TSH recombinante, foi dosado leptina e percebeu-se que houve um aumento dos níveis séricos de leptina e este foi proporcional ao IMC (SANTINI,2010).

A associação entre os níveis de TSH e o IMC, não foi significativa neste estudo. Similar, em recente revisão(2013), dos 29 estudos analisados, 12 não encontraram relação positiva entre os níveis de TSH e o IMC (SOUZA, A. de M. e, 2011). Possível explicação para isso pode ser o tamanho da amostra (N < 400) (MANJI et al, 2006) e fatores confundidores como: tabagismo, sexo, idade e sensibilidade a insulina plasmática. Além destes, outros como a quantidade de iodo da dieta, a distribuição da gordura corporal (subcutânea ou visceral), e o fato de os pacientes serem examinados em momentos diferentes (durante consumo grande de calorias ou em dieta hipocalórica) podem ser responsáveis

por resultados discrepantes dessa relação (SANTINI, 2014; BIONDI, 2010). Uma correlação positiva foi apontada em vários estudos (JANKOVIC, 2012; CHIKINGUWO, 2007; NYRNES, 2006; RESTA, 2004). *Nyrnes et al.* realizaram um estudo prospectivo com 6164 pacientes com obesidade mórbida e concluíram que existe uma associação positiva entre IMC e valores normais de referência de TSH, em mulheres e homens não fumantes. Nos fumantes essa associação não foi estatisticamente significativa (NYRNES et al, 2006).

Postula-se que exista uma disfunção hipotalâmica tanto nos casos de anorexia nervosa (AN) como na obesidade, e a leptina pode ser o link entre o peso e os hormônios tireoidianos.

Perdas de peso drásticas e estados de desnutrição aguda (DANFORTH, 1979) ou crônica (FONTANA, 2006), resultam em mudanças na homeostase dos hormônios tireoidianos, semelhante ao que ocorre na síndrome do eutireoideo doente, caracterizada por supressão central no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e inibição da conversão periférica de T4 em T3. Na AN os níveis de TSH estão normais ou no limite inferior, T4L é baixo, T3L é baixo e T3 reverso está aumentado (WARREN, 2011).

As concentrações de leptina são baixas na AN (HAAS, 2005; HEBEBRAND, 1997) e aumentadas na obesidade (REINEHR, 2005), e, existe uma sincronidade entre a secreção de leptina e TSH (MANTZOROS, 2001).

Um estudo recente estudou separadamente, meninas obesas (n=100, idade= 16±0.7anos, IMC= 32.4±4.4 kg/m²) versus meninas com anorexia (n= 20, idade= 16.2±1.6anos, IMC= 15.9±1.8), comparado a um grupo controle (n=32, idade=16.2±1.3, IMC=20.7±3.0). Os níveis de TSH e T3L das meninas com anorexia (AN) foram significativamente menores comparados ao grupo controle, enquanto os níveis de TSH e T3L das meninas obesas foram significativamente maiores. Os valores médios do TSH correspondentes eram: 1.5mU/L, 2.0mU/L, 2.5mU/L. Deste grupo foram selecionadas 9 meninas com AN e 21 meninas obesas, cujo objetivo era: no primeiro grupo aumentar > 5% do peso e no segundo grupo diminuir > 5% do peso, durante o período de 1 ano. Concluiu-se que as meninas com AN que ganharam > 5% do peso aumentaram significativamente os níveis de TSH e T3L, enquanto as meninas obesas que perderam 5% ou mais tiveram diminuição significativa no TSH, T3L, leptina

sérica, insulina e HOMA index. Demonstrando que quando há um ajuste no status de peso, as alterações no TSH e nos hormônios tireoidianos periféricos parecem ser reversíveis e portanto, normalizadas (REINEHR, 2008).

O processo de perda de peso induzida pela DGRY, no estudo de (LIPS,2013), mostrou um declínio persistente nos níveis de TSH e T3T, a partir do terceiro mês, enquanto os níveis de T4L e rT3 não tiveram diferença em relação aos valores basais. Segundo *Lips et al.*, a queda dos níveis de TSH e T3T e os níveis T4L normais, ocorreram de forma semelhante e significativa tanto na perda de peso induzida por restrição calórica (por Banda gástrica e dieta de baixa caloria) quanto pela DGRY, ou seja, independente da estratégia utilizada para perda de peso, a perda de peso influenciou diretamente a regulação dos hormônios tireoidianos (LIPS, 2013). No entanto, o declínio do TSH com dieta hipocalórica foi mostrado por *Sari et al.* apenas em indivíduos que perderam > 10% do peso corporal (SARI,2003). No estudo de *Dall'Asta et al.*, o TSH ficou estável no seguimento de 6-24 meses, em 258 pacientes que perderam peso com a Banda Gástrica (DALL'ASTA, 2010).

CAMASTRA *et al.* mostraram uma redução significativa nos níveis de TSH após a cirurgia bariátrica, juntamente com uma diminuição nos níveis de leptina para valores próximos ao do normal. ALAGNA *et al.* não encontraram mudanças nos níveis de TSH 12 meses após derivação biliopancreática (DBP). Já CHIKUNGUWO *et al.* e MORAES, M. de, *et al.* encontraram usando o by-pass gástrico.

Nossos resultados são consistentes com a literatura, mostrando queda significativa do TSH sem mudança nos níveis de T4L. A explicação mais plausível é a diminuição dos níveis de leptina que ocorre com a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica desencadeando diminuição na secreção do TSH.

Entretanto alguns peptídeos intestinais vem sendo estudados, no intuito de encontrar novas vias regulatórias do eixo hipotálamo -hipófise - tireoide: como a grelina e a obestatina. Em estudos recentes, os níveis de grelina circulante correlacionaram-se com os níveis de TSH, e após a DGRY e a gastrectomia vertical a queda da grelina pode ser um dos fatores relacionados com a queda do TSH. A grelina e a obestatina derivam do mesmo gene, portanto, agiriam de formas parecidas. (EMAMI, 2014; ABU-GAHANEM, 2014)

O comportamento de queda do T3T e do T4T com 3 e 6 meses, no nosso estudo, reflete o período de menor ingesta calórica e maior perda de peso e assemelha-se ao que ocorre na síndrome do eutireoideo doente. Na síndrome os níveis de T3 diminuem proporcionalmente mais que os níveis de T4, o TSH é normal ou cai levemente. Isso ocorre devido a diminuição da atividade da deiodinase 1 (D1), que converte T4 em T3 no fígado e rins e é responsável pela maior produção de T3 circulante, e aumento da atividade da deiodinase 3 (D3), que converte T4 em T3 reverso e T3 em T2 (ADLER,2008). Nota-se uma recuperação dos níveis de T3T com 24 meses após a cirurgia bariátrica e a queda dos níveis de T4T, apontando para normalização da atividade da D1, que corresponde a fase que o paciente está melhor adaptado ao peso perdido e a ingesta alimentar.

Portanto, foi observado um efeito normalizador nos níveis de TSH após a DGYR. A queda do TSH após uma perda substancial de peso sugere que sua elevação deve ser a consequência e não a causa da obesidade severa (JANKOVIC,2012).

Nosso estudo mostrou que os níveis de TSH sérico não tiveram correlação positiva em relação a presença ou não de síndrome metabólica, semelhante a *Agbaht K. et al*, *Reinehr T. et al*, *Wang C. et al*. Nestes estudos, o TSH, a positividade ou não do anti-TPO, a insulina, a insulino-resistência avaliada pelo HOMA ($(\text{insulina mU/L} \times \text{glicose jejum (mg/dL)}) / 22.5$) não foram preditores de síndrome metabólica em indivíduos obesos. (AGBAHT, 2014; REINEHR, 2013)

Durante o seguimento pós-operatório, houve perda significativa de peso, acompanhada de melhora em todos os parâmetros metabólicos em todos os participantes do estudo. Nós observamos uma significativa associação entre a queda do TSH e a redução dos níveis de colesterol total com 6 meses e entre o TSH e a Insulina com 24 meses. É descrito que a função tireoidiana poderia estar alterada pelo diabetes e a obesidade, *Ruiz-Tovar J. et al* encontraram uma associação positiva entre a queda do TSH e a redução da glicose e hemoglobina glicada com 12 meses após a Gastrectomia em Sleeve. No estudo de *Dall'Asta et al*. foi visto uma correlação positiva entre os níveis de triglicérido e insulina, 1 ano após a Banda Gástrica. Entretanto cogita-se que essa associação deva ser

atribuída a perda de peso e não a mudança dos níveis de TSH, como ocorreu em estudos semelhantes (TOVAR,2014; DALL'ASTA, 2010).

As mudanças na função tireoidiana ocorreram, na nossa pesquisa, independente de mudanças significativas nas variáveis lipídicas, hepáticas e glicêmicas, indicando que a auto-regulação da função tireoidiana é adaptativa as mudanças de peso corporal e não mediada por mudanças no estado nutricional, e não é dependente nem influencia outras variáveis metabólicas que se alteram com a diminuição de peso pós cirúrgica.

Levanta-se, entretanto uma questão: a elevação dos níveis séricos de TSH na obesidade severa representaria a progressão para o desenvolvimento do hipotireoidismo sintomático se a perda de peso não for atingida? Neste estudo, assim como nos estudos de (CHIKUNGUWO, 2007; TOVAR, 2014), conclui-se que a perda de peso após a cirurgia bariátrica conduz a resolução do hipotireoidismo subclínico e melhora nos níveis dos hormônios tireoidianos.

Estudos futuros, prospectivos, com amostra homogênea (pacientes com dieta semelhante, perfil semelhante, com plano de exercício semelhante no pós cirúrgico), com análise de composição corporal e medidas de peptídeos intestinais, leptina e função tireoidiana podem explicar o mecanismo altera o TSH.

8 CONCLUSÕES

O hipotireoidismo subclínico melhora após a perda de peso induzida pela DGYR. O TSH não se correlacionou ao IMC. O TSH caiu significativamente com a perda de peso e esta queda foi mais expressiva no grupo com TSH $\geq 4,5$ mU/L. Não encontramos correlação positiva entre o TSH e os parâmetros metabólicos, provavelmente pela característica metabólica do grupo estudado. O TSH não foi preditor de síndrome metabólica no paciente obeso. Concluimos, portanto, que o pacientes com obesidade mórbida não deve ser tratado e a exclusão de doença autoimune deve auxiliar na detecção dos pacientes que realmente se beneficiarão com o tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

ABU-GHANEM, Y., INBAR, R., TYOMKIN, V., KENT, I., BERKOVICH, L., GHINEA, R., AVITALS. Effect of Sleeve Gastrectomy on Thyroid Hormone Levels. **Obes Surg**, **Published online:** 31 August 2014.

ADLER, S.M., WARTOFSKY, L. The nonthyroidal illness syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 2007, 36:657-672.

AGBAHT, K., MERCAN, Y., KUTLU, S., ALPDEMIR, M.F., SEZGIN, T. Obesity with and without metabolic syndrome: Do vitamin D and thyroid autoimmunity have a role? **Diabetes Res Clin Pract.** 2014; 106: 27-34

AGNIHOTRI, R.V., COUVILLE, A.B., LIDERMAN, J.D., SMITH, S., BRYCHTA, R., REMALEY, A., CHEN, K.Y., SIMCHOWITZ, L., CELIFS. Moderate weight loss is sufficient to affect thyroid hormone homeostasis and inhibit its peripheral conversion. **Thyroid** 2014, 24:19-26

ALAGNA, S., COSSU, M.I., MASALA, A., ATZENI, M.M., RUGGIU, M., SATTA, F.M. Evaluation of serum leptin levels and thyroid function in morbidly obese patients treated with bariatric surgery. **Eat Weight Disord.** 2003; 8: 95-99

BIONDI, B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010; 95: 3614-7

BJERGVED, L., JORGENSEN, T.M., PERRILD, H., LAURBERG, P., KEJBJERG, A. Thyroid Function and Body Weight: A Community-Based Longitudinal Study. **PLoS ONE**, April. 2014, 9(4): e93515.

BRANDÃO, A.P, NOGUEIRA, A. R, SUPLCY, H., GUIMARÃES, I.I., OLIVEIRA, J.E.P.de. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.** 2005, 84 (1).

CAMASTRA, S., MANCO, M., FRASCERRA, S., IACONELLI, A., MINGRONE, G., FERRANNINI, E. Daylong pituitary hormones in morbid obesity: effects of bariatric surgery. **Int J Obes.** 2009; 33: 166-172

CHIKUNGUWO, S., BRETHAUES, S., NIRUJOGI, V., PITT, T., UDOMSAWAWNGSUP, S., CHAND, B. Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men. **J Int Med.** 2000; 248: 299-308

CHIKUNGUWO, S., BRETHAUER, S., NIRUJOGI, V., PITT, T., UDOMSAWAENGSP, S., CHAND, B., SCHAUER, P. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. **Surg Obes Relat Dis.** 2007 (3): 631-636

COPPOLA, A., LIU, Z.W., ANDREWS, Z.B., PARADIS, E., ROY, M.C., FRIEDMAN, J.M., RICQUIER, D., HORVATH, T.L. A central thermogenic – like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. **Cell Metabol.** 2007, 5: 21-33

DAHL, M., OHRT, J.D., FONVIG, C.E., KLOPPENBORG, J.T., PEDERSEN, O., HANSEN, T., HOLM, J.C. Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and adolescents. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, 2017 Mar, 9 (1): 8-16

DALL'ASTA, C., PANGARELLIM, MORABITO, A., VEDANI, P., BARBIERI, M., PAOLISSOG, FOLLI, F., PONTIROLI, A. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. **Obesity**, April 2010, 18, 4: 854-857.

DANFORTH, E.J.R., HORTON, E.S., O'CONNELL, M., SIMS, E.A., BURGER, A.G., INGBAR, S.H., BRAVERMAN, L., VAGENKIS, A.G. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. **J Clin Invest** 1979, 64: 1336-1347

EMAMI A, NAZEM R, HEDAYATI M. Is association between thyroid hormones and gut peptides, ghrelin and obestatin, able to suggest new regulatory relation between the HPT axis and gut. **Regl Pept.** 2014,7: 1024-9

FONTANA, L., KLEN, S., HOLLOSZY, J.O., PREMACHANDRA, B.N. Effect of long – term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. **J Clin Endocrinol Metab** 2006, 91: 3232-3235

FREAKE, H.C., OPPENHEIMER, J.H. Thermogenesis and thyroid function. **Annu Rev Nutr.**1995; 15: 263-291

GOLDEN, S.H., ROBINSON, K.A., SALDANHA, I., ANTON, B., LANDENSON, P.W. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. **J Clin Endocrinol Metab.** 2009; 94: 1853-1878

HAAS, V., ONUR, S., PAUL, T., NUTZINGER, D.O., BOSY-WESTPHAL, A., HAUER, M., BRABANT, G., KEIN, H., MULLER, M.J. Leptin and body weight regulation in patient with anorexia nervosa before and during weight recovery. **Am J Clin Nutr** 2005; 81: 889- 896

HEBE BRAND, J., BLUM, W.F., BARTH, N. Leptin levels, in patients with anorexia nervosa, are reduce in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. **Mol Psychiatry** 1997, 2:330-334

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (**IDF**). The IDF Consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Disponível em: <https://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf >Acesso em: 09 abril 2017.

IACOBELLIS, G., RIBAUDO, M.C., ZAPPATERRENO, A. Relationship of thyroid function with body mass index, leptina, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. **Clin Endocrinol** 2005, 62: 487-91

JANKOVIC D, WOLF P, ANDERWALD C-H, WINHOFER Y, PROMINTZER-SCHIFFERL M, HOFER A, LUDVIK B, GESSL A, KREBS M. Prevalence of Endocrine Disorders in Morbidly Obese Patients and the Effects of Bariatric Surgery on Endocrine and Metabolic Parameters. **Obes Surg**, 2012, 22:62-69

KAPTEIN, E.M., BEALE, E., CHAN, L.S. Thyroid Hormone Therapy for obesity and Nonthyroidal Illnesses: A Systematic Review. **J Clin Endocrinol Metab**, October 2009, 94 (10): 3663-3675.

KNUDSEN, N., LAURBERG, P., RASMUSSEN, L.B., BULOW, I., PERRILD, H., OVESEN, L., JORGENSEN, T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. **J Clin Endocrinol Metab**. 2005: 90 4019 – 4024.

LAURBERG, P., JORGENSEN, T., PERRILD, H., OVESEN, L., KNUDSEN, N., PEDERSEN, I.B., RASMUSSEN, L.B., CARLE, A., VEJBJERG, P. The Danish Investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. **Eur Thyroid J Journal**. 2006, 155: 219-228

LAURBERG, P., KNUDSEN, N., ANDERSEN, S., CARLÉ, A., PEDERSEN, I.B., KARMISHOLT, J. Thyroid function and Obesity. **Eur Thyroid J**. 2012, 1:159-167

LIPS, M.A., PIJIL, H., KLINKEN, J.B., GROT, G.H., JANSSEN, I.M., RAMSHORST. B.V., WANGENSVELD, B.A.V., SWANK, D.J., DIELEN, F., SMIT, J.W.A. Roux-en-Y by-pass and calorie restriction induce comparable time-dependent effects on thyroid hormone function tests in obese female subjects. **Eur J Endocrinol**. 2013, 169: 339-347.

MANJI, N., BOELAERT, K., SHEPPARD, M.C., HOLDER, R.L., GOUGH, S.C. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. **Clin Endocrinol**, 2006, 64: 125-128.

MARZULLO, P., MINOCCI, A., TAGLIAFERRI, M.A., GUZZALONI, G., DI BLASIO, A., MEDICI, C.de, AIMARETTI, G., LUIZZI, A. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal and weight-related determinants. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010; 95: 3965-3972

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS GRAVES E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DE SAÚDE. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: **Ministério da Saúde** 2014

MIRANDA, E.J., BITTENCOURT, M.S., SANTOS,I.S., LOTUFO, P.A., BENSENOR, I.M. Thyroid function and high-sensitivity C-reactive protein in cross-sectional results from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA- Brasil): Effect of adiposity and insulin resistance. **Eur Thyroid J** 2016,5:240-246

MANTZOROS, C.S., OZATA, M., NEGRAO, A.B., SUCHARD, M.D., ZIOTOPOULOU, M., CAGLAYAN, S., ELASHOFF, R.M., COGSWELL, R.J., NEGRO, P., LIBERTY, V., WONG, M.L., VELDHUIS, J., OZDEMIR, I.C., GOLD, P.W., FLIER, J.S., LICINIO, J. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86: 3284-3291

MORAES, C. M. de, MANCINI, M., MELO, E., FIGUEIREDO, D., VILLARES, S.M. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by roux-en-y gastric by-pass. **Obesity Surgery.** 2005; 15: 1287-1291

NILLNI, E.A. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. **Front Neuroendocrinol.** 2010; 31(2):134-156.

NYRNES, A., JORDE, R., SUNDSFJORD, J. Serum TSH is positively associated with BMI. **Int J Obes** 2006, 30: 100-5

NIH- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **CONSENS STATEMENTE ONLINE:** Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. Disponível em: <<https://consensus.nih.gov/1991/1991GISurgeryObesity084PDF.pdf>>Acesso em: 04 abril 2017. Publicado em: Obesity. March 1991, 9,1:20.

NHANES III. SPENCER, C.A.; HOLLOWELL, J.G., KAZAROSYAN, M; BRAVERMAN, L.E. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)- thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. **J Clin Endocrinol Metab** 2007, 92:4236-4240

OBREGON, M.J. Thyroid hormone and adipocyte differentiation. **Thyroid**, 2008, 18:2, 185-185.

PONTIKIDES, N., KRASSAS, G.E. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction. **Thyroid** 2007; 17: 421-431.

REINEHR, T., ANDLER, W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. **Arch Dis child** 2002; 87:320-323.

REINEHR, T., KRATZSCH, J., KIESS, W., ANDLER, A. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. **Int J Obes** 2005; 29:1230-1235.

REINEHR, T. Obesity and thyroid function. **Mol Cell Endocrinol.** 2010; 316: 165-171

RESTA, O., PANNACCIULLI, N., DI GIOI, G., STEFANO, A., FOSCHINO, M.P., PERGOLA, G. de. High Prevalence of previously unknown subclinical

hypothyroidism in obese patients referred to a sleep clinic for sleep-disordered breathing. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 2004, 14: 248-53

ROOS A., BAKKER, S., LINKS,T.P., GANS, R.O.B., WOLFFENBUTTEL, B.H. Thyroid function is associated with components of metabolic syndrome in euthyroid subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 2007, 92:491-496

ROSENBAUM, M., GOLDSMITH, R, BLOOMFIELD, D., MAGNANO, A., WEIMER, L., HEYMSFIELD, S., GALLAGHER, D., MAYER, L., MURPHY, E., LEIBEL, R.L. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. **J Clin Investig**. 2005; 115: 3579-3586.

ROTONDI, M., LEPOTATI, P., LA MANNA, A., PIRALI, B., MONDELLO, T., FONTE, R., MAGRI, F., CHIOVATO, L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? **Eur J Endocrinol**, 2009, (160): 403-408

ROTONDI, M., MAGRI, F., CHIOVATO, L. Thyroid and obesity: not a one-way-interaction. . **J Clin Endocrinol Metab** 2010, 96 (2): 344-346

SANTINI, F., MARSILI, A., MAMMOLIC, VALERIANO, R., SCARTABELL, G., PELOSINI, C., GIANNETTI, M., CENTONI, R., VITTI, P., PINCHERA, A. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. **J Clin Investig**. 2004; 27: RC5-RC7

SANTINI, F, GALLI, G., MAFFEI, M., FIERABRACCI, P., PELOSINI, C., MARSILI, A., GIANNETTI, M., CASTAGNA, M., CHECCI, S., MOLINARO, E., PIAGGI, P., PACINI, F., ELISEI, R., VITTI, P., PINCHERA, A. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion in vivo. **Eur J Endocrinol** 2010, 72, 696–701.

SANTINI, F., MARZULLO, P., ROTONDI, M., CECCARINI, G., PAGANO, L. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. **Eur J Endocrinol**. 2014, 171:4, R137-R152.

SARI, R., BALCI, M.K., ALTUNBAS, H. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. **Clin Endocrinol (OXF)** 2003; 59:258-62.

SGARBI, J.A., TEIXIERA, P.F.S., MACIEL, L.M.Z., MAZETO, G.M.F.S., VASMAN, M., MONTENEGRO JUNIOR, R.M., WARD, L.S. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento de hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2013, 57/3.

SILVA, J.E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. **Physiol Rev**. April 2006, 86: 435-464

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (**SBCBM**) = Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-cresce-75-em-2016>. Acesso em: 14 junho 2017.

SOUZA, A. de M. e, SICHIERI, R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. **Eur J Endocrinol**. April 2011, 165: 11-15.

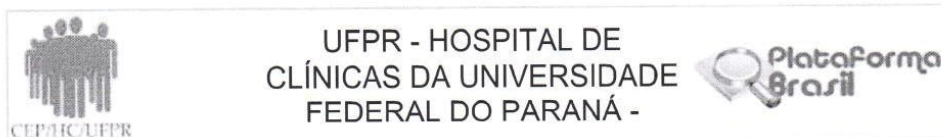
SURKS, M.I., ORTIZ, E., DANIELS, G.H. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. **JAMA**, 2004, 291 (2):228-238

TOVAR, J.R., BOIX, E., GALINDO, I., ZUBIAGA, L., DIEZ, M., ARROYO, A., CALPENA, R. Evolution of Subclinical Hypothyroidism and its relation with Glucose and Triglycerides Level in Morbidly Obese Patients After Undergoing Sleeve Gastrectomy as Bariatric Procedure. **Obes Surg**, 2014, 24:791-795.

WANG, C.Y., CHANG, T.C., CHEN, M.F. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. **Endocr J** 2012; 59: 911-7

WARREN, M.P. Endocrine manifestations of eating disorders. **J Clin Endocrinol Metab** 2011, 96: 333-343

APÊNDICE

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS METABÓLICOS NA OBESIDADE E ASSOCIAÇÃO COM FUNÇÃO TIREOIDIANAS PRÉ E PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA BY PASS EM Y-ROUX

Pesquisador: PAULA CAROLINA DAMBROS GRANZOTTO

Versão: 2

CAAE: 45068515.5.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 042410/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS METABÓLICOS NA OBESIDADE E ASSOCIAÇÃO COM FUNÇÃO TIREOIDIANAS PRÉ E PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA BY PASS EM Y-ROUX que tem como pesquisador responsável PAULA CAROLINA DAMBROS GRANZOTTO, foi recebido para análise ética no CEP UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR em 14/05/2015 às 13:19.


Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE ARQUIVO

Nós, Gisah Amaral de Carvalho, Cleo Otaviano Mesa Junior, Paula Carolina Dambros Granzotto, Rodrigo Strobel abaixo assinados, pesquisadores envolvidos no projeto intitulado **“Avaliação dos parâmetros metabólicos na obesidade e associação com a função tireoidiana pré e pós cirurgia bariátrica by pass em Y-Roux”**, nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos de prontuários, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução nº 466/2012 (CNS).

Informamos que os dados a serem coletados como dados antropométricos, dados de história clínica e resultado de exames, serão de pacientes obesos mórbidos que foram submetidos a cirurgia bariátrica no período de 2003 a 2013.

Curitiba, 08 de maio de 2015



Paula Granzotto
 Endocrinologista
 CRM/PR 26148

Paula Carolina Dambros Granzotto



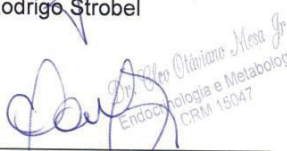
Rodrigo Strobel
 Cirurgião do Aparelho Digestivo
 CRM 115

Rodrigo Strobel



Gisah Amaral de Carvalho
 Endocrinologista
 CRM-PR 11677

Gisah Amaral de Carvalho



Cleo Otaviano Mesa Jr.
 Endocrinologia e Metabologia
 CRM 15047

Cleo Otaviano Mesa Junior

